

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2002-201168  
(P2002-201168A)

(43)公開日 平成14年7月16日(2002.7.16)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
C 0 7 C 233/86		C 0 7 C 233/86	4 C 0 3 3
A 6 1 K 31/198		A 6 1 K 31/198	4 C 0 5 5
31/216		31/216	4 C 0 6 3
31/36		31/36	4 C 0 6 9
31/40		31/40	4 C 0 8 4
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 31 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2000-401521(P2000-401521)

(22)出願日 平成12年12月28日(2000.12.28)

(71)出願人 000124269

科研製薬株式会社

東京都文京区本駒込2丁目28番8号

(72)発明者 島野 正直

京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14番地

科研製薬株式会社総合研究所内

(72)発明者 松尾 篤

京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14番地

科研製薬株式会社総合研究所内

(74)代理人 100080850

弁理士 中村 静男

最終頁に続く

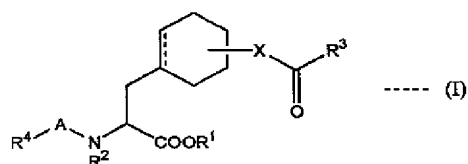
(54)【発明の名称】 シクロヘキサン誘導体

(57)【要約】

【課題】 生体内での動態に優れたVLA-4アンタゴニスト作用を示す新規化合物またはその塩を提供すること、さらにこれらを有効成分とする医薬を提供する。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】

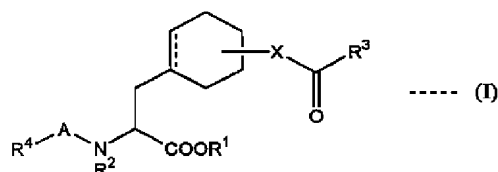


[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は水素原子、アルキル基など、Xは酸素原子、-NH-基など、Aは-CO-または-SO<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup>は炭化水素基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基など、R<sup>4</sup>は炭化水素基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、ピロリジン環含有基などを表す。]で表されるシクロヘキサン誘導体またはその塩、並びに上記シクロヘキサン誘導体またはその塩を有効成分とする医薬およびVLA-4アンタゴニストである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

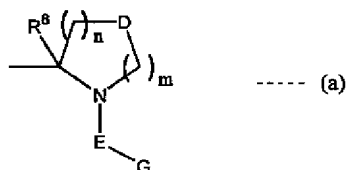
【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基または炭素数7～11のアリールアルキル基を表し、Xは酸素原子または-NR<sup>5</sup>-（式中、R<sup>5</sup>はR<sup>1</sup>と同じ意味を表す。）を表し、Aは-CO-または-SO<sub>2</sub>-を表し、R<sup>3</sup>は炭素数1～11の一価の炭化水素基、炭素数6～10のヘテロアリール基、炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基または-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して水素原子、炭素数1～11の一価の炭化水素基、炭素数6～10のヘテロアリール基または炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基を表す。）を表し、R<sup>4</sup>は炭素数1～11の一価の炭化水素基、炭素数6～10のヘテロアリール基、炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基または一般式

(a)

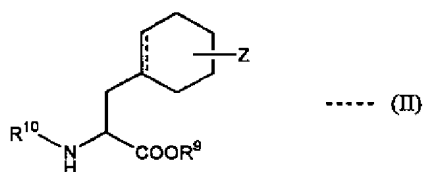
【化2】



〔式中、Eはカルボニル基、スルホニル基または単結合を表し、Gは一つの酸素原子を介してEに結合しているもよい、炭素数1～11の一価の炭化水素基、炭素数6～10のヘテロアリール基または炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基を表し、R<sup>8</sup>は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、DはO、Sまたは-CH<sub>2</sub>-を表し、mおよびnはそれぞれ1～3の整数を表す。〕で表される基を表し、破線は飽和または不飽和を表す。〕で表されるシクロヘキサン誘導体またはその塩。

【請求項2】 一般式 (II)

【化3】



〔式中、Zは保護されていてもよい、水酸基またはアミ

ノ基を表し、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、それぞれ独立して水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数7～11のアリールアルキル基または保護基を表し、破線は飽和または不飽和を表す。〕で表されるシクロヘキサン誘導体またはその塩。

【請求項3】 請求項1に記載のシクロヘキサン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項4】 請求項1に記載のシクロヘキサン誘導体またはその塩を有効成分として含有するVLA-4アンタゴニスト。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なシクロヘキサン誘導体またはその塩およびそれらの製造中間体並びにそれらを有効成分として含有する医薬およびVLA-4アンタゴニストに関する。

【0002】

【従来の技術】接着現象は、細胞の活性化、移動、増殖、分化などの細胞間相互作用によってもたらされる複雑な生命現象に不可欠である。そして、このような細胞-細胞または細胞-細胞外マトリックスの相互作用には、インテグリン、免疫グロブリン、セレクチン、カドヘリンなどに分類される細胞接着分子が関与している。インテグリンは、αβ-ヘテロダイマー構造を有し、3種の主要グループβ1、β2およびβ3のサブファミリーに分類される。

【0003】β1インテグリンは、VLAタンパク質とも呼ばれ、その1つであるVLA-4 (α4β1) は、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球に発現し、VCAM-1とフィブロネクチンがリガンドである。すなわち、VLA-4はVCAM-1およびフィブロネクチンを介した細胞-細胞相互作用および細胞-細胞外マトリックス相互作用において重要な役割を果たしている。白血球が炎症組織で機能するためには、血液中を循環している白血球が血管内皮細胞をくぐり抜けて炎症部位へと浸潤しなければならない。

【0004】VLA-4とVCAM-1の結合は、白血球と血管内皮との強い接着に最も重要な機構の一つである。Tリンパ球、Bリンパ球、単球および好酸球などの炎症性細胞はVLA-4を発現し、これらの細胞の炎症病巣への浸潤にVLA-4/VCAM-1機構は強く関与している。そして、接着分子は、細胞間相互作用を介する細胞の活性化にも重要な役割を果たし、VCAM-1/VLA-4機構が好酸球を活性化させ、脱顆粒を引き起こすこと、またVLA-4を介するシグナルは、リンパ球の抗原特異的な増殖活性化にも関与することが明らかにされている。

【0005】炎症などにおけるVCAM-1/VLA-4機構の役割を解明するために、モノクローナル抗体によるこれら分子間の結合の阻害が試みられてきた。例え

ば、抗VLA-4モノクローナル抗体は、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)およびVCAM-1遺伝子導入COS細胞へのVLA-4発現性Ramos細胞の接着を阻害する。

【0006】そして、いくつかの動物モデルで抗体により、治療および予防両方で効果が示された。例えば、ラットアジュバント関節炎モデル(Barbadillo et al., ArthrRheuma., 1993, 36, 95)、接触性過敏症、遅延型過敏症モデル(Ferguson and Kupper, J. Immunol., 1993, 150, 1172; Chisholm et al., Eur. J. Immunol., 1993, 23, 682)で有意な効果が示された。また、実験的自己免疫脳脊髄炎(Yednock, Nature, 1992, 356, 63)、喘息モデル(Abraham et al., J. Clin. Invest., 1993, 93, 776)、炎症性腸疾患( IBD )モデル(Podolsky et al., J. Clin. Invest., 1993, 92, 372)でも抗体の作用が評価された。

【0007】さらに、VLA-4による細胞接着が、リウマチ性関節炎、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、遅発性タイプのアレルギー、多発性硬化症、動脈硬化、臓器移植および種々の悪性腫瘍において役割を果たすことが示された。したがって、適当なアンタゴニストによるVLA-4遮断は、炎症疾患をはじめとする上記の種々疾患の治療に関して有効である。

【0008】VLA-4アンタゴニストとして、ペプチドやペプチド様の化合物が提示されているが、これらの化合物はいずれにおいても、経口投与におけるバイオアベイラビリティの欠如、生体内での容易な分解性などの問題点が残されている。それ故に治療および予防での使用に好ましいプロファイルを有するVLA-4アンタゴニストが必要となる。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、このようなVLA-4を介する疾患の治療および予防を鑑みて成されたものであり、本発明の目的は、生体内での動態に優れたVLA-4アンタゴニスト作用を示す新規化合物またはその塩を提供すること、また、これらを有効成分とする医薬を提供することにある。さらに本発明のもう1つの目的は、VLA-4アンタゴニスト作用を示す化合物の有用な製造中間体を提供することにある。

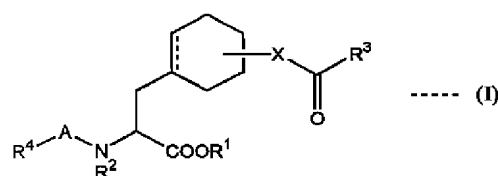
【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らはこれらの課題を解決するため鋭意研究を行った結果、特定の構造を有するシクロヘキサン誘導体が優れたVLA-4アンタゴニスト作用を有することを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するにいたった。

【0011】すなわち本発明は、(1)一般式(I)

【0012】

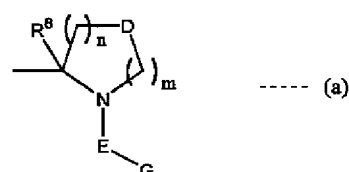
【化4】



【0013】[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基または炭素数7～11のアリールアルキル基を表し、Xは酸素原子または-NR<sup>5</sup>- (式中、R<sup>5</sup>はR<sup>1</sup>と同じ意味を表す。)を表し、Aは-CO-または-SO<sub>2</sub>-を表し、R<sup>3</sup>は炭素数1～11の一価の炭化水素基、炭素数6～10のヘテロアリール基、炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基または-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して水素原子、炭素数1～11の一価の炭化水素基、炭素数6～10のヘテロアリール基または炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基を表す。)を表し、R<sup>4</sup>は炭素数1～11の一価の炭化水素基、炭素数6～10のヘテロアリール基、炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基または一般式(a)

【0014】

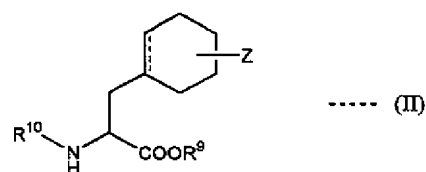
【化5】



【0015】(式中、Eはカルボニル基、スルホニル基または単結合を表し、Gは一つの酸素原子を介してEに結合していてもよい、炭素数1～11の一価の炭化水素基、炭素数6～10のヘテロアリール基または炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基を表し、R<sup>8</sup>は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、DはO、Sまたは-CH<sub>2</sub>-を表し、mおよびnはそれぞれ1～3の整数を表す。)で表される基を表し、破線は飽和または不飽和を表す。)で表されるシクロヘキサン誘導体またはその塩(以下、シクロヘキサン誘導体Iと称す。)、(2)一般式(II)

【0016】

【化6】



【0017】(式中、Zは保護されていてもよい、水酸基またはアミノ基を表し、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、それぞれ

独立して水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数7～11のアリールアルキル基または保護基を表し、破線は飽和または不飽和を表す。)で表されるシクロヘキサン誘導体またはその塩(以下、シクロヘキサン誘導体IIと称す。)、

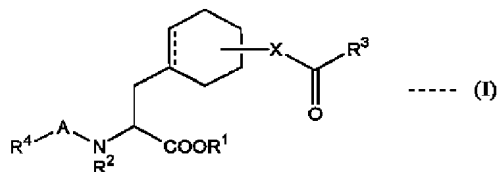
(3) 上記(1)のシクロヘキサン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬、および(4) 上記(1)のシクロヘキサン誘導体またはその塩を有効成分として含有するVLA-4アンタゴニスト、を提供するものである。

【0018】

【発明の実施の形態】本発明のシクロヘキサン誘導体Iは、一般式(I)

【0019】

【化7】



【0020】で表される構造を有するシクロヘキサン誘導体またはその塩である。

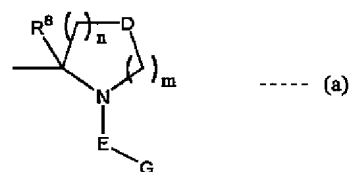
【0021】前記一般式(I)において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基または炭素数7～11のアリールアルキル基を表す。Xは酸素原子または-NR<sup>5</sup>- (式中のR<sup>5</sup>は上記R<sup>1</sup>と同じ意味を表す。)を表し、Aは-CO-または-SO<sub>2</sub>-を表す。

【0022】R<sup>3</sup>は炭素数1～11の一価の炭化水素基、炭素数6～10のヘテロアリール基、炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基または-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して水素原子、炭素数1～11の一価の炭化水素基、炭素数6～10のヘテロアリール基または炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基を表す。)を表す。ここで、前記炭素数1～11の一価の炭化水素基としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数7～11のアリールアルキル基を好ましく挙げることができる。

【0023】R<sup>4</sup>は炭素数1～11の一価の炭化水素基、炭素数6～10のヘテロアリール基、炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基または一般式(a)

【0024】

【化8】

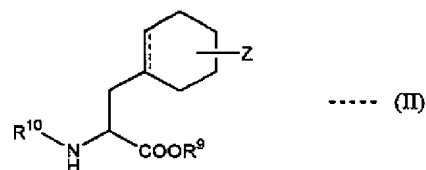


【0025】(式中、Eはカルボニル基、スルホニル基または単結合を表し、Gは一つの酸素原子を介してEに結合していてもよい、炭素数1～11の一価の炭化水素基、炭素数6～10のヘテロアリール基または炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基を表し、R<sup>8</sup>は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、DはO、Sまたは-CH<sub>2</sub>-を表し、mおよびnはそれぞれ1～3の整数を表す。)で表される基を表す。ここで、炭素数1～11の一価の炭化水素基としては、前記R<sup>3</sup>中の炭素数1～11の一価の炭化水素基の説明において例示したものと同一ものを挙げることができる。また、一般式(a)で表される基において、Gのうちの一つの酸素原子を介してEに結合する、炭素数1～11の一価の炭化水素基、炭素数6～10のヘテロアリール基または炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基の例としては、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、炭素数7～11のアリールアルコキシ基、炭素数6～10のヘテロアリールオキシ基または炭素数7～11のヘテロアリールアルコキシ基を挙げることができる。破線は飽和または不飽和を表す。

【0026】一方、本発明のシクロヘキサン誘導体IIは、一般式(II)

【0027】

【化9】



【0028】で表される構造を有するシクロヘキサン誘導体またはその塩である。

【0029】前記一般式(II)において、Zは保護されていてもよい、水酸基またはアミノ基を表す。R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、それぞれ独立して水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数7～11のアリールアルキル基または保護基を表す。破線は飽和または不飽和を表す。

【0030】次に、前記一般式(I)および一般式(II)における各置換基について説明する。「炭素数1～6のアルキル基」の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル

基、*n*-ペンチル基、*tert*-アミル基、3-メチルブチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基などの直鎖または分岐状のアルキル基などが挙げられる。

【0031】「炭素数3～7のシクロアルキル基」の具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。

【0032】「炭素数6～10のアリール基」とは、無置換または1ないし4置換された炭素数6～10の単環または2環性の芳香族炭化水素基を表し、具体例としては、フェニル基、*p*-トリル基、2-メトキシフェニル基、3-クロロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、2,6-ジメトキシフェニル基、5-メトキシベンゾ[1,3]ジオキサソリル基などが挙げられる。

【0033】置換基の例としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、トリフルオロメチル基、炭素数6～10のアリールオキシ基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、炭素数6～10のアリールスルホニル基、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ （式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～10のヘテロアリール基、炭素数7～11のアリールアルキル基、炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基を表す。）、あるいは、隣り合う2つの置換基が一緒になって3～7員の炭素環または複素環を形成し、前記複素環はN、OまたはSから選択された1～2個のヘテロ原子を含有する、などが挙げられる。

【0034】「炭素数6～10のアリールオキシ基」とは、無置換または1ないし3置換された炭素数6～10の単環または2環性の芳香族炭化水素オキシ基を表し、具体例としては、フェノキシ基、*o*-トリルオキシ基、2-メトキシフェノキシ基、3-クロロフェノキシ基、2,6-ジクロロフェノキシ基、3,5-ジクロロフェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基などが挙げられる。置換基の例としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、トリフルオロメチル基、炭素数6～10のアリールオキシ基などが挙げられる。

【0035】「炭素数7～11のアリールアルキル基」とは、無置換または1ないし3置換された炭素数7～11の単環または2環性の芳香族炭化水素基を表し、具体例としては、ベンジル基、フェネチル基、3-ヒドロキシフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、2,6-ジクロロフェニルプロピル基、1-ナフチルメチル

基、2-ナフチルメチル基、1-(1-ナフチル)エチル基などが挙げられる。置換基の例としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、炭素数6～10のアリールオキシ基などが挙げられる。

【0036】「炭素数7～11のアリールアルコキシル基」とは、無置換または1ないし3置換された炭素数7～11の単環または2環性の芳香族炭化水素アルコキシル基を表し、具体例としては、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、1-フェニルエトキシ基、1-フェニルプロポキシ基、3-フェニルプロポキシ基、2,6-ジクロロフェニルプロポキシ基、1-ナフチルメトキシ基、2-ナフチルメトキシ基などが挙げられる。置換基の例としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、トリフルオロメチル基、炭素数6～10のアリールオキシ基などが挙げられる。

【0037】「炭素数6～10のヘテロアリール基」とは、無置換または1ないし4置換された環中に窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選択される1ないし3個の複素原子を含む5～7員の複素環式芳香族基を表し、具体例としては、フリル基、ピロリル基、チエニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、1,3,5-トリアジニル基、3-メチルチエニル基、4-メトキシピリジニル基、2-クロロピリジン-3-イル基、6-クロロピリジン-4-イル基、6-クロロピリミジン-4-イル基、2,6-ジクロロ4-ピルジニル基、3,5-ジクロロ4-ピルジニル基、2,4-ジクロロ-3-ピルジニル基、4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジニル基、4-メトキシ-6-プロピルアミノ-1,3,5-トリアジニル基、4,6-ジプロピルオキシ-1,3,5-トリアジニル基、6-プロピルチオピリミジン-4-イル基、6-プロピルスルホニルピリミジン-4-イル基、6-プロピルスルフィニルピリミジン-4-イル基、6-メトキシ-2-メチルスルホニルピリミジン-4-イル基、4-アセチル-1,2,5-トリメチル-3-ピロリル基、4-アセチル-3,5-ジメチル-2-ピロリル基、4-アセチル-2,5-ジメチル-3-ピロリル基、1-メチル-2-インドリル基、2-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4-ピラゾリル基、2-フェニル-4-チアゾリル基、2-フェノキシ-3-ピリジニル基、2-アセチル-3-チエニル基、4-キノリニル基、などが挙げられる。置換基の例としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アセチル基、トリフルオロメチル基、炭素数6～10のアリールオキシ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～

4のアルキルスルホニル基、炭素数1～4のアルキルスルフィニル基、炭素数6～10のアリールスルホニル基、炭素数7～11のアリールアルキルチオ基、炭素数7～11のヘテロアリールアルキルチオ基、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ （式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～10のヘテロアリール基、炭素数7～11のアリールアルキル基、炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基を表す。）、あるいは、隣り合う2つの置換基が一緒になって3～7員の炭素環または複素環を形成し、前記複素環はN、OまたはSから選択された1～2個のヘテロ原子を含有する基などが挙げられる。

【0038】「炭素数7～11のヘテロアリールアルキル基」とは、無置換または1ないし3置換された環中に窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選択される1ないし3個の複素原子を含む5～7員の複素環式芳香脂肪族基を表し、具体例としては、ピリジニルメチル基、3-チエニルプロピル基、2-イミダゾリルエチル基などが挙げられる。置換基の例としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、トリフルオロメチル基、炭素数6～10のアリールオキシ基などが挙げられる。

【0039】「炭素数7～11のヘテロアリールアルコキシル基」とは、無置換または1ないし3置換された環中に窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選択される1ないし3個の複素原子を含む5～7員の複素環式芳香脂肪族基が1つの酸素原子を介して結合する官能基を表し、具体例としては、ピリジニルメトキシ基、3-チエニルプロピルオキシ基、2-イミダゾリルエトキシ基などが挙げられる。置換基の例としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、トリフルオロメチル基、炭素数6～10のアリールオキシ基などが挙げられる。

【0040】「炭素数7～11のヘテロアリールアルキルチオ基」とは、無置換または1ないし3置換された環中に窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選択される1ないし3個の複素原子を含む5～7員の複素環式芳香脂肪族基が1つの硫黄原子を介して結合する官能基を表し、具体例としては、3-ピリジニルメチルチオ基、2-チエニルメチルチオ基、2-イミダゾリルエチルチオ基、4-クロロ-2-ピリジニルメチルチオ基などが挙げられる。置換基の例としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、トリフルオロメチル基、炭素数6～10のアリールオキシ基などが挙げられる。

【0041】「炭素環」とは、飽和、部分的に不飽和ま

たは芳香族の安定な3～7員の単環式または二環式を表し、具体例としては、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環などが挙げられるがこれらに限定されない。

【0042】「複素環」とは、飽和、部分的に不飽和または芳香族の安定な3～7員の単環式または二環式を表し、それは炭素原子とそれぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選択される1～3個のヘテロ原子からなり、窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化され、窒素は場合により四級化されている。具体例としては、ジオキサロール環、オキサチオール環、ジヒドロオキサチン環、ジヒドロジオキシン環、ジヒドロフラン環、ジヒドロチオフェン環、ジヒドロピロール環、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、チアゾール環、ピリジン環などが挙げられるがこれらに限定されない。

【0043】「ハロゲン原子」の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。「炭素数1～6のアルコキシル基」の具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*tert*-アミルオキシ基、3-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基などの直鎖または分岐状のアルコキシル基が挙げられる。

【0044】「炭素数6～10のアリールスルホニル基」とは、無置換または1ないし3置換された炭素数6～10の単環または2環性の芳香族炭化水素基が1つのスルホニルを介して結合する官能基を表し、具体例としては、フェニルスルホニル基、*o*-トルエンスルホニル基、2-メトキシフェニルスルホニル基、3-クロロフェニルスルホニル基、2,6-ジクロロフェニルスルホニル基、3,5-ジクロロフェニルスルホニル基、1-ナフチルスルホニル基、2-ナフチルスルホニル基などが挙げられる。置換基の例としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、トリフルオロメチル基、炭素数6～10のアリールオキシ基などが挙げられる。

【0045】「炭素数1～4のアルキルチオ基」の具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基などの直鎖または分岐状のアルキルチオ基が挙げられる。「炭素数1～4のアルキルスルホニル基」の具体例としては、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基などの直鎖または分岐状のアルキルスルホニル基が挙げられる。

【0046】「炭素数1～4のアルキルスルフィニル基」の具体例としては、メタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、*sec*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基などの直鎖または分岐状のアルキルスルフィニル基が挙げられる。

【0047】「炭素数7～11のアリールアルキルチオ基」とは、無置換または1ないし3置換された炭素数7～11の単環または2環性の芳香脂肪族炭化水素基が1つのイオウを介して結合する官能基を表し、具体例としては、ベンジルチオ基、4-メチルベンジルチオ基、3-クロロベンジルチオ基、フェネチルチオ基、1-フェニルプロピルチオ基、2, 6-ジクロロフェニルプロピルチオ基、1-ナフチルメチルチオ基、2-ナフチルメチルチオ基などが挙げられる。置換基の例としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、トリフルオロメチル基、炭素数6～10のアリールオキシ基などが挙げられる。

【0048】「保護基」の具体例としては、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*o*-メチルベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、*o*-クロロベンジルオキシカルボニル基、2, 4-ジクロロベンジルオキシカルボニル基、*p*-プロモベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基などが挙げられる。

【0049】一般式(I)および一般式(II)で表される本発明の化合物において、不斉炭素が存在する場合には、そのラセミ体、ジアステレオ異性体および個々の光学活性体のいずれも本発明に包含されるものであり、また幾何異性体が存在する場合には(E)体、(Z)体およびその混合物のいずれも本発明に包含されるものである。

【0050】一般式(I)および一般式(II)で表される本発明の化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩であれば特に制限されず、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、有機酸との塩、無機酸との塩およびアミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の例と

しては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩などが挙げられる。有機塩基との塩の例としては、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジベンジルエタノールアミン塩などが挙げられる。有機酸との塩の例としては、ギ酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、アスコルビン酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、フェニル酢酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。無機酸との塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、スルファミン酸塩、硝酸塩などが挙げられる。また、アミノ酸との塩の例としては、グリシン塩、アラニン塩、アルギニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などが挙げられる。

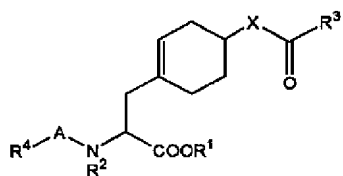
【0051】一般式(I)で表される本発明の化合物はプロドラッグの形態をとり得る。「プロドラッグ」とは、このプロドラッグが哺乳動物の患者に投与された際に、生体内で一般式(I)の活性な親ドラッグを放出する共有結合性化合物を意味する。一般式(I)の化合物のプロドラッグは、その修飾基がルーチン操作でまたは生体内で親化合物になるような方法で、本化合物を修飾することにより製造される。プロドラッグは、一般式(I)の化合物のカルボキシル基、アミノ基または水酸基が、投与された際に生体内で分解して遊離のカルボキシル基、アミノ基または水酸基を生成するいずれかの基によって修飾された化合物を包含する。プロドラッグの例としては、一般式(I)の化合物のカルボキシル基のメチルエステル、エチルエステル、アミノアルキルエステル誘導体、一般式(I)の化合物のアルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルメート、およびベンゾエート誘導体などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】本発明の一般式(I)で表されるシクロヘキサン誘導体の例としては、表1～表11に示される化合物を挙げることができるが、もちろんこれらに限定されるものではない。

【0053】

【表1】

表 1

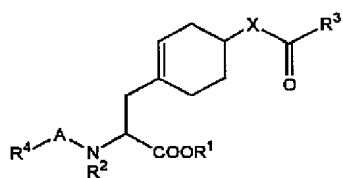


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	A	X	R <sup>3</sup>
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				

【0054】

【表2】

表 2

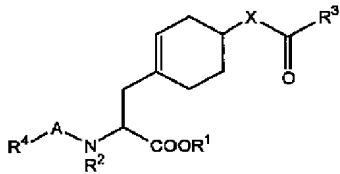


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	A	X	R <sup>3</sup>
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				

【0055】

【表3】

表 3

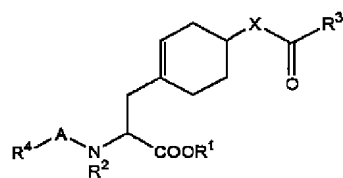








R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	A	X	R <sup>3</sup>
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				

【 0 0 5 6 】

【 表 4 】

表 4

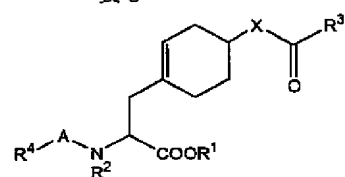


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	A	X	R <sup>3</sup>
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				

【0057】

【表5】

表 5

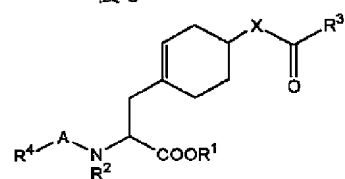


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	A	X	R <sup>3</sup>
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				

【0058】

【表6】

表 6

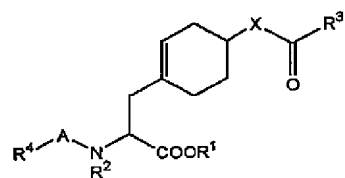


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	A	X	R <sup>3</sup>
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				

【0059】

【表7】

表 7

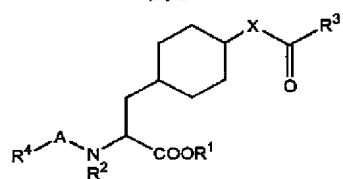


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	A	X	R <sup>3</sup>
Me	H				
H	Me				
Me	H				
H	Me				
Me	H				
H	Me				

【0060】

【表8】

表 8

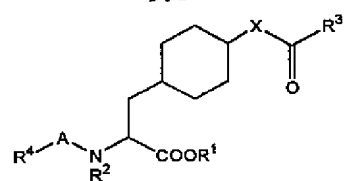


$R^1$	$R^2$	$R^4$	A	X	$R^3$
H	H		$-C(=O)-$	$-O-$	
H	H		$-C(=O)-$	$-O-$	
H	H		$-C(=O)-$	$-O-$	
H	H		$-C(=O)-$	$-NH-$	
H	H		$-C(=O)-$	$-NH-$	
H	H		$-C(=O)-$	$-O-$	

【0061】

【表9】

表 9

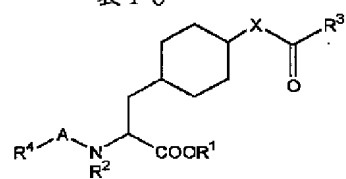


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	A	X	R <sup>3</sup>
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				

【0062】

【表10】

表 10

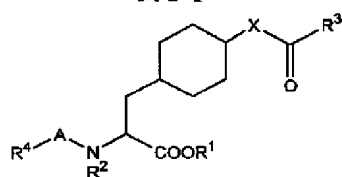


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	A	X	R <sup>3</sup>
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				
H	H				

【0063】

【表11】

表 1 1



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	A	X	R <sup>3</sup>
Me	H				
H	Me				
Me	H				
H	Me				
H	Me				
Me	Me				

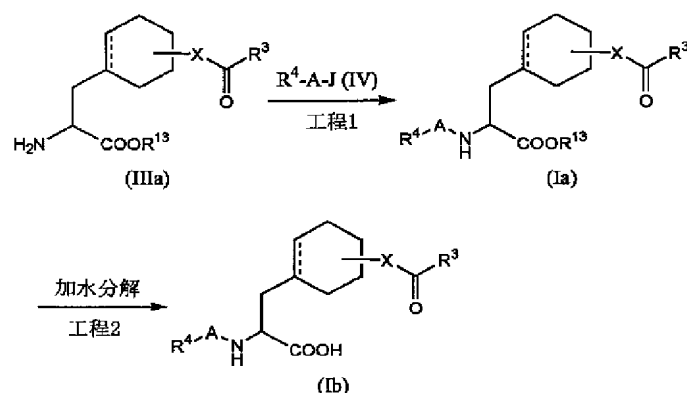
【0064】次に、本発明のシクロヘキサン誘導体Iである一般式(I)で表される化合物および本発明のシクロヘキサン誘導体IIである一般式(II)で表される化合物は、以下に示す3種の製造方法により、効率よく製造することができる。

#### 【0065】製造方法1

この製造方法1においては、一般式(Ib)で表される化合物は、下記の工程1および工程2における反応により製造することができる。

【0066】

【化10】



【0067】(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X$ および $A$ は前記と同じ意味を表し、 $R^{13}$ は炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数7～11のアリーラルアルキル基または保護基を表し、 $J$ はハロゲン原子または水酸基を表す。)

【0068】<工程1>工程1においては、化合物(II Ia)またはその塩と化合物(IV)とを縮合し、一般式(I a)で表される化合物を製造する。この縮合反応では、化合物(IV)の $J$ がハロゲン原子である酸ハライドの場合、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、コリジン、ルチジンなどの有機塩基の存在下に行われる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、0～100℃で行われ、反応時間は、2～24時間が好ましい。

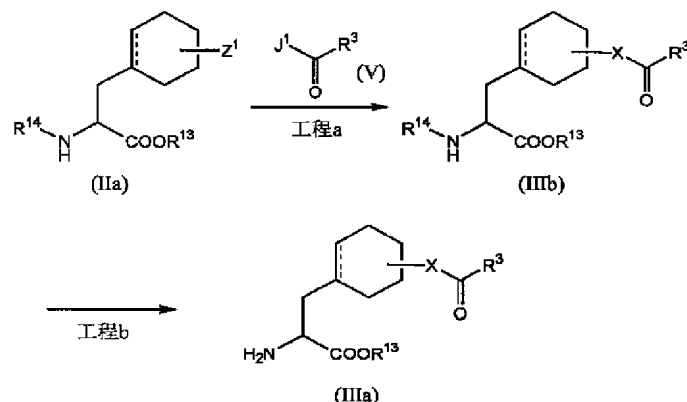
【0069】また、化合物(IV)の $J$ が水酸基の場合、有機合成分野の当業者に知られているアミド結合を形成するための多くの方法の何れかを使用して行われる。標準的なカップリング法、例えばアジド法、混合無水カルボン酸(イソブチルクロロホルメート)法、カルボジイミド(ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、または水溶性カルボジイミド)法、活性エステル( $p$ -ニトロフェニルエステル、 $N$ -ヒドロキシコハクサンイミドエステル)法、カルボニルジイ

ミダゾール法、BOP-C1のようなリン試薬の使用が含まれるが、これらに限定されない。これらの方法の幾つか(特にカルボジイミド法)は1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよび/または4-ジメチルアミノピリジンを加えることにより促進される。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、0～100℃で行われ、反応時間は、2～24時間が好ましい。

【0070】<工程2>工程2においては、工程1で得られた化合物(I a)を、アルカリ条件下で加水分解処理して一般式(I b)で表される化合物を製造する。このアルカリ条件下での加水分解処理は公知の方法を使用すればよく、アルカリ水溶液としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられる。反応溶媒としては、水と混和しうる有機溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンまたはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は、通常0～70℃で行われ、反応時間は1～24時間が好ましい。なお、前記化合物(III a)は、以下に示すように、工程aおよび工程bにより製造することができる。

【0071】

【化11】



【0072】(式中、 $R^3$ 、 $R^{13}$ および $X$ は前記と同じ

意味を表し、 $R^{14}$ は保護基を表し、 $Z^1$ は水酸基または

アミノ基を表し、 $J^1$ はハロゲン原子を表す。)

【0073】<工程a>工程aにおいては、(IIa)で表される化合物またはその塩と化合物(V)を反応させて化合物(IIIb)製造する。この反応は、通常、有機塩基の存在下に行われる。好適な有機塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、コリジン、ルチジンなどが挙げられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ピリジンなどが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、0~100℃で行われ、反応時間は、2~24時間が好ましい。

【0074】<工程b>工程bにおいては、工程aで得られた化合物(IIIb)を、酸性条件下でアミノ基の脱

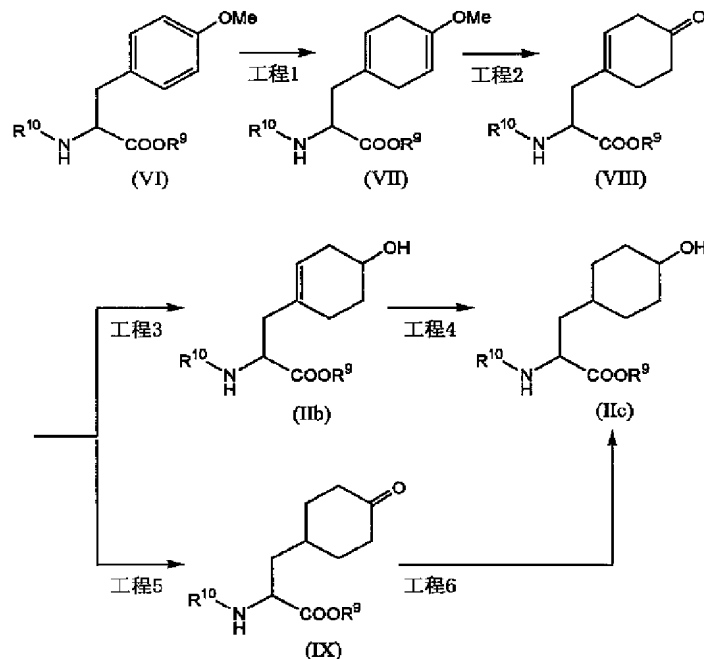
保護を行い化合物(IIIa)を製造する。この酸性条件下での脱保護は公知の方法を使用すればよく、酸としては、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素、ヨウ化トリメチルシリルなどが挙げられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、酢酸またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

#### 【0075】製造方法2

この製造方法2においては、一般式(IIb)で表される化合物および一般式(IIc)で表される化合物は、下記の工程1~工程6における反応により製造することができる。

#### 【0076】

#### 【化12】



【0077】〔(式中、 $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同じ意味を表し、Meはメチル基を表す(以下同様)。)〕

【0078】<工程1>工程1においては、化合物(VI)を還元して、化合物(VII)を得る。この還元反応は、一般にバーチ還元と呼ばれ、液体アンモニア中、アルコールの存在下、または非存在下、アルカリ金属またはアルカリ土類金属により行われる。原料が難溶性の場合、補助溶媒を添加しても差し支えない。好適なアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウム、カリウムなどが挙げられ、アルカリ土類金属としては、ベリリウム、マグネシウム、カルシウムなどが挙げられる。使用できるアルコールとしては、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが挙げられる。補助溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、テトラヒドロフランが好ましい。反応温

度は特に限定されず、通常、-78~-34℃で行われ、反応時間は1~6時間が好ましい。

【0079】<工程2>工程2においては、工程1で得られた化合物(VII)のエノールエーテル部分を加水分解して化合物(VIII)を製造する。この加水分解反応は、一般のエノールエーテル部分を加水分解できる条件であれば、特に限定されないが、好適な条件として酢酸水溶液の使用が挙げられる。原料が難溶性の場合、補助溶媒を添加しても差し支えない。補助溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシドなどが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、0~100℃で行われ、反応時間は30分~6時間が好ましい。

【0080】<工程3>工程3においては、工程2で得

られた化合物 (VIII) のカルボニル部分を還元試薬で還元し、一般式 (IIb) で表される化合物を製造する。還元試薬としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどが挙げられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、 $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$  で行われ、反応時間は30分～6時間が好ましい。また、原料が難溶性の場合、補助溶媒を添加しても差し支えない。補助溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、クロロホルム、塩化メチレンなどが好ましい。

【0081】<工程4>工程4においては、工程3で得られた化合物 (IIb) の二重結合部分を還元し、一般式 (IIc) で表される化合物を製造する。この反応は、触媒の存在下、水素雰囲気中で行われる。触媒としては、パラジウム-カーボン、水酸化パラジウム、パラジウムブラック、パラジウム-硫酸バリウムなどのパラジウム試薬、または、酸化白金、白金黒などの白金試薬、また

は、ラネーニッケルなどのニッケル試薬が挙げられる。水素気圧は、特に限定されないが、通常、常圧から0.5 MPaで行われ、反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、 $10 \sim 50^{\circ}\text{C}$  で行われ、反応時間は30分～12時間が好ましい。

【0082】<工程5>工程5においては、工程4と同様にして、化合物 (VIII) の二重結合部分を還元して、化合物 (IX) を製造する。

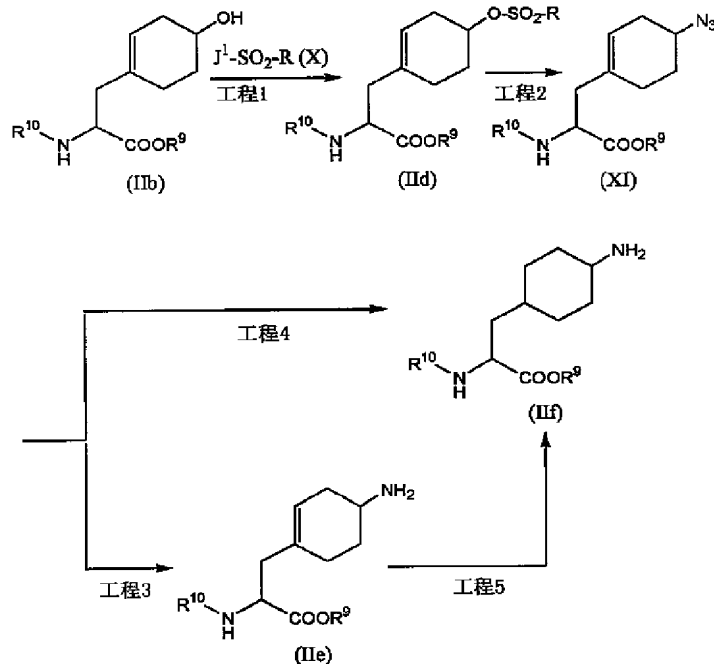
【0083】<工程6>工程6においては、工程3と同様にして、化合物 (IX) のカルボニル部分を還元して、一般式 (IIc) で表される化合物を製造する。

#### 【0084】製造方法3

この製造方法3においては、一般式 (IIe) および一般式 (IIf) で表される化合物を、下記の工程1～工程5における反応により製造することができる。

#### 【0085】

#### 【化13】



【0086】(式中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>およびJ<sup>1</sup>は前記と同じ意味を表し、Rはメチル基、フェニル基またはp-トリル基を表す。)

【0087】<工程1>工程1においては、化合物 (IIb) と化合物 (X) を反応させて化合物 (IId) を製造する。この反応は、通常、有機塩基の存在下で行われる。好適な有機塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、コリジン、ルチジンなどが挙げられる。反応溶媒としては、反応を著しく

阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ピリジンなどが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$  で行われ、反応時間は、2～24時間が好ましい。

【0088】<工程2>工程2においては、工程1で得られた化合物 (IId) を、アジド化試薬と反応させることにより、化合物 (XI) を製造する。アジド化試薬としては、アジ化リチウム、アジ化ナトリウム、アジ化カリウムなどが挙げられる。反応溶媒としては、反応を著し

く阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、アセトン、水またはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、25～120℃で行われ、反応時間は2～96時間が好ましい。

【0089】＜工程3＞工程3においては、工程2で得られた化合物(XI)のアジド部分を還元試薬で還元し、一般式(IIe)で表される化合物を製造する。還元試薬としては、トリフェニルフォスフィン-水、トリブチルフォスフィン-水、水素-リンドラー触媒、水素-パラジウム/硫酸バリウム/キノリン、水素-パラジウム/炭酸カルシウム/キノリンなどが挙げられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、水またはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、10～80℃で行われ、反応時間は30分～48時間が好ましい。水素気流下で行われる反応においては、水素気圧は、特に限定されないが、通常、常圧から0.5MPaで行われる。

【0090】＜工程4＞工程4においては、工程2で得られた化合物(XI)を通常の接触還元反応することにより一般式(II f)で表される化合物を製造する。すなわち、触媒の存在下、水素雰囲気中で行われ、触媒としては、パラジウム-カーボン、水酸化パラジウム、パラジウムブラック、パラジウム-硫酸バリウムなどのパラジウム試薬、または、酸化白金、白金黒などの白金試薬、または、ランネ-ニッケルなどのニッケル試薬が挙げられる。水素気圧は、特に限定されないが、通常、常圧から0.5MPaで行われ、反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、10～50℃で行われ、反応時間は30分～12時間が好ましい。

【0091】＜工程5＞工程5は、上記工程4と同様にして、化合物(IIe)の二重結合部分を還元して、一般式(II f)で表される化合物を製造する。前述した方法で製造される本発明化合物は遊離化合物、その塩、その水和物もしくはエタノール和物などの各種溶媒和物または結晶多形の物質として単離精製される。本発明化合物の薬理学的に許容される塩は常法の造塩反応により製造することができる。単離精製は抽出分別、結晶化、各種

分画クロマトグラフィーなどの化学操作を適用して行われる。また、光学異性体は適当な原料化合物を選択することにより、またはラセミ化合物の光学分割により立体化学的に純粋な異性体として得ることができる。

【0092】本発明のシクロヘキサン誘導体Iは、優れたVLA-4アンタゴニスト作用を示し、白血球の接着および浸潤により惹起される疾患またはVLA-4依存性接着過程がある役割を果たす疾患の治療または予防用医薬として有用であり、例えば、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患、およびそれらに伴う各種臓器炎症、喘息、アトピー性皮膚炎、鼻閉、鼻炎などのアレルギー性疾患、クローン病などを含む炎症性腸疾患、腎炎、肝炎、中枢神経系の炎症性疾患、心臓血管性疾患、動脈硬化症、糖尿病、種々の悪性腫瘍、移植臓器の損傷予防、腫瘍増殖または転移阻止などが挙げられる。

【0093】本発明のシクロヘキサン誘導体Iは、全身的または局所的に、経口、経鼻、経気道、経肺、点眼、静脈内注射、皮下注射、直腸内投与などの方法で投与される。また剤形は投与経路に応じて適宜選択することができる。例えば、錠剤、トローチ剤、舌下錠、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、液剤、乳剤、シロップ剤、点眼剤、点鼻剤、吸入剤、注射剤などが挙げられる。またこれらの製剤には、賦形剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、安定化剤、溶解補助剤などを配合し製造することができる。

【0094】本発明のシクロヘキサン誘導体Iの投与量は、投与対象、投与ルート、症状などの条件によって適宜決定すればよく、例えば、成人の患者に対して経口投与する場合、有効成分である本化合物を通常1回量として、約0.1～100mg/kg、好ましくは1～30mg/kgの範囲であればよく、1日1～3回投与するのが好ましい。

【0095】

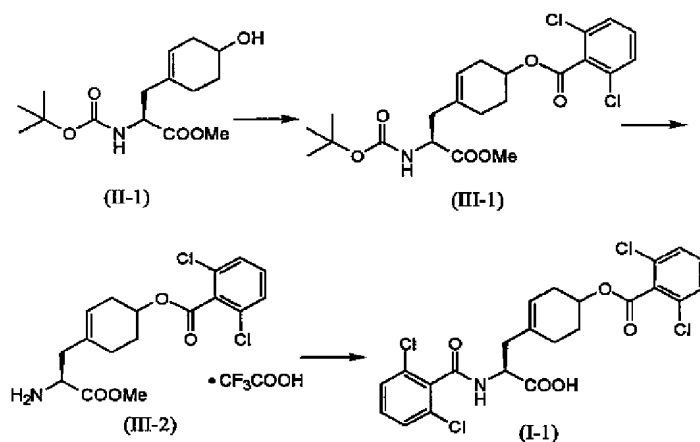
【実施例】以下、本発明を具体例によって説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、テトラメチルシラン(TMS)を内部標準とし、JNM-EX270型スペクトルメーター(270MHz、日本電子(株)製)で測定し、 $\delta$ 値はppmで示した。

【0096】実施例1

2,6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-カルボキシ-2-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)エチル]-シクロヘキス-3-エニル エステル(I-1)の製造

【0097】

【化14】



## 【0098】(1)

2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシシクロヘキス-1-エニル)-プロピオン酸メチル エステル (II-1)

2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオン酸 5.0 g (16.9 mmol) のtert-ブタノールおよびテトラヒドロフラン懸濁液 (32 ml + 25 ml) に -78℃ にてアンモニアガス (液体として約 200 ml) を吹き込んだ。激しく攪拌されたこの混合物に -78℃ にて金属リチウム 540 mg (90 mmol) の小片を数回に分けて加えた。金属リチウムを加え終わった後、さらに 30 分間攪拌した。深青色の反応混合物に塩化アンモニウムを無色になるまで加え、アンモニアを室温常圧にて留去した。残存溶媒を減圧下濃縮し、残渣を水 60 ml で希釈し、30 重量%リン酸二水素ナトリウム水溶液で弱酸性にした後、クロロホルムで 3 回抽出した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。この残渣を 80 重量%酢酸水溶液 60 ml で 1 時間処理後、減圧下濃縮した。この残渣をキシレン 30 ml で希釈後、減圧下濃縮した。この操作を残渣から酢酸臭がなくなるまで繰り返し行った。得られた残渣をエタノール 50 ml に溶解後、これにトリメチルシリルジアゾメタンの 2 モル/リットルヘキサン溶液 13.5 ml (27.0 mmol) を滴下した。室温で 1 時間攪拌後、酢酸 1 ml を加えさらに 30 分間攪拌した。これを 0℃ に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム 640 mg (16.9 mmol) を加え 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 20 ml を加えた後、容積が 1/3 になるまで減圧下濃縮した。混合物を水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン=重量比 5:3) で精製し、2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシシクロヘキス-1-エニル)-プロピオン酸メチル エステル (II-1) 4.1 g (81.0% 収率) が得られた

(ジアステレオマー比: 約 1:1)。物性値を以下に示す。

【0099】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.426 (4.5H, s), 1.433 (4.5H, s), 1.50-2.52 (8H, m), 3.73 (1.5H, s), 3.75 (1.5H, s), 3.92 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.92 (0.5H, m), 5.09 (0.5H, m), 5.39 (1H, bs).

FAB-MS: 計算値 M<sup>+</sup>+1 300; 実測値 300.

## 【0100】(2)

2, 6-ジクロロ安息香酸 4-[2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニルエチル]-シクロヘキス-3-エニル エステル (III-1)

上記 (1) で得た 2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシシクロヘキス-1-エニル)-プロピオン酸メチル エステル (II-1) 755 mg (2.52 mmol) の無水ピリジン 2.0 ml 溶液に 25℃ で、塩化 2, 6-ジクロロベンゾイル 950 mg (4.55 mmol) を加え、90℃ で 90 分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し酢酸エチルで希釈後、1 重量%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル展開溶媒: 酢酸エチル-クロロホルム-ヘキサン=重量比 1:2:4) で精製したところ、2, 6-ジクロロ安息香酸 4-[2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニルエチル]-シクロヘキス-3-エニル エステル (III-1) 1.11 g (93.3% 収率) が得られた (ジアステレオマー比: 約 1:1)。物性値を以下に示す。

【0101】<sup>1</sup>H-NMR (DCI<sub>3</sub>) δ 値: 1.42 (4.5H, s), 1.44 (4.5H, s), 1.80-2.65 (8H, m), 3.66 (1.5H, s), 3.73 (1.5H, s), 4.40 (1H, m), 4.95 (1H, m), 5.35 (2H, m), 7.28 (3H, m).

FAB-MS: 計算値 M<sup>+</sup>+1 474, 472; 実測値 474, 472.

## 【0102】(3)

2, 6-ジクロロ安息香酸 4-[2-(S)-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル]-シクロヘキス-3-エ

ニル エステル トリフルオロ酢酸塩 (III-2)  
 上記(2)で得た2, 6-ジクロロ安息香酸4-[2  
 (S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メ  
 トキシカルボニルエチル]-シクロヘキス-3-エニル  
 エステル (III-1) 0.3g (0.8mmol) のク  
 ロロホルム溶液1.7mlに0℃で、トリフルオロ酢酸  
 1.2mlを加え90分間撹拌した。反応後、溶媒を減  
 圧濃縮し、残渣をキシレン6mlで希釈後、減圧下濃縮  
 した。この操作を残渣からトリフルオロ酢酸臭がしな  
 くなるまで繰り返し行い、2, 6-ジクロロ安息香酸4-  
 [2(S)-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル]-  
 シクロヘキス-3-エニル エステル トリフルオロ酢  
 酸塩 (III-2) 320mg (100%)を得た。物性値  
 を以下に示す。

FAB-MS: 計算値 $M^+$ +1 374, 372; 実測値374, 372.

【0103】(4)

2, 6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-カルボキシ  
 -2-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ)エチル]-  
 シクロヘキス-3-エニル エステル (I-1)

(工程1) 上記(3)で製造した2, 6-ジクロロ安息  
 香酸4-[2(S)-アミノ-2-メトキシカルボニル  
 エチル]-シクロヘキス-3-エニル エステル トリ  
 フルオロ酢酸塩 (III-2) 110mg (0.2mmol)  
 の無水塩化メチレン2.0ml溶液に25℃で、トリ  
 エチルアミン72mg (0.71mmol) および塩  
 化2, 6-ジクロロベンゾイル68mg (0.33mmol)  
 を加えた。室温で4時間撹拌後、1重量%炭酸水  
 素ナトリウム水溶液5mlを加え1時間撹拌し過剰の酸  
 塩化物を分解した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウ  
 ム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和  
 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、  
 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を  
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸  
 エチル-ヘキサン=重量比2:3) で精製したところ、  
 2, 6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-(2, 6-  
 ジクロロベンゾイルアミノ)-2-メトキシカルボニル  
 エチル]-シクロヘキス-3-エニル エステル 112  
 mg (100%収率) が得られた (ジアステレオマー  
 比: 約1:1)。物性値を以下に示す。

【0104】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.80-2.72(8H, m),  
 3.70(1.5H, s), 3.77(1.5H, s), 4.90(1H, m), 5.35(1  
 H, m), 5.47(1H, bs), 6.25(1H, m), 7.30(6H, m).  
 FAB-MS: 計算値 $M^+$ +1 548, 546, 544; 実測値548, 546,  
 544.

【0105】(工程2) 2, 6-ジクロロ安息香酸4-  
 [2(S)-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ)-  
 2-メトキシカルボニルエチル]-シクロヘキス-3-  
 エニル エステル 78mg (0.143mmol) のテ  
 トラヒドロフラン溶液1.4mlに1mol/リットル濃  
 度の水酸化リチウム水溶液1mlを加え、1時間撹拌し

た。反応混合物を濃縮後、水15mlで希釈し、撹拌し  
 ながら1mol/リットル濃度の塩酸をpHが2になるま  
 で加えた。生成した白色固体を濾取し、水で洗浄後真空  
 下五酸化リン存在下乾燥したところ、表題化合物44mg  
 (57.9%収率)を得た (ジアステレオマー比: 約  
 1:1)。物性値を以下に示す。

【0106】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  値: 1.70-2.70(8H,  
 m), 4.73(1H, m), 5.23(1H, m), 5.49(1H, bs), 7.30(6  
 H, m), 8.47(1H, m), 12.40(1H, m).

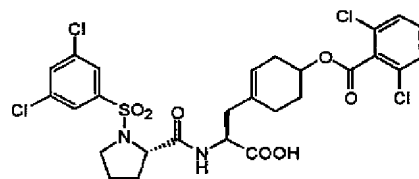
FAB-MS: 計算値 $M^+$ +1 534, 532, 530; 実測値534, 532,  
 530.

【0107】実施例2

2, 6-ジクロロ安息香酸4-(2(S)-カルボキシ  
 -2-[1-(3, 5-ジクロロベンゼンスルホニ  
 ル)-ピロリジン-2(S)-カルボニル]-アミノ)-  
 エチル)-シクロヘキス-3-エニル エステル (I-  
 2) の製造

【0108】

【化15】



(I-2)

【0109】(工程1) 実施例1(3)で製造した2,  
 6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-アミノ-2-メ  
 トキシカルボニルエチル]-シクロヘキス-3-エニル  
 エステル トリフルオロ酢酸塩 (III-2) 110mg  
 (0.2mmol) の無水ジメチルホルムアミド (DM  
 F) 2.0ml溶液に0℃で、1-(3, 5-ジクロロ  
 ベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2(S)-カルボ  
 ン酸100mg (0.3mmol)、1-ヒドロキシベン  
 ズトリアゾール42mg (0.3mmol)、N-メ  
 チルモルホリン60mg (0.59mmol) および水  
 溶性カルボジイミド48mg (0.3mmol) を加え  
 た。室温で14時間撹拌後、反応混合物を水にあげ、酢  
 酸エチルで抽出した。抽出液を0.5mol/リットル濃  
 度の塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食  
 塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減  
 圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン=重量比1:1)  
 で精製したところ、2, 6-ジクロロ安息香酸4-(2  
 (S)-[1-(3, 5-ジクロロベンゼンスルホニ  
 ル)-ピロリジン-2(S)-カルボニル]-アミノ)-  
 2-メトキシカルボニルエチル)-シクロヘキス-3-  
 エニル エステル (127mg (91%収率) が得ら  
 れた (ジアステレオマー比: 約1:1)。物性値を下に  
 示す。

【O 1 1 O】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 值: 1.45-2.70(12H, m), 3.13(1H, m), 3.50(1H, m), 3.73(1.5H, s), 3.77(1.5H, s), 4.12(1H, m), 4.66(1H, m), 5.32(1H, m), 5.44(1H, bs), 7.11(1H, m), 7.27(3H, m), 7.61(1H, d, J=1.7), 7.74(1H, d, J=1.4).

FAB-MS : 計算値 $M^+ + 1$  681, 679, 677 ; 実測値681, 679, 677.

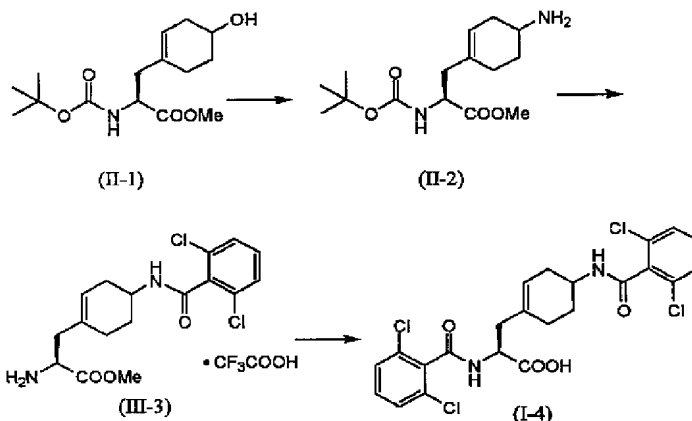
【0111】(工程2)2, 6-ジクロロ安息香酸4-(2(S)-{[1-(3, 5-ジクロロベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2(S)-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシカルボニルエチル)-シクロヘキス-3-エニル エステル120mg(0.177mmol)のテトラヒドロフラン溶液2. mlに0℃で、1モル/リットル濃度の水酸化リチウム水溶液1.2 mlを加え、1時間30分攪拌した。反応混合物を濃縮後、水15 mlで希釈し、攪拌しながら1モル/リットル濃度の塩酸をpHが2になるまで加えた。生成した白色固体を濾取し、水で洗浄後真空中五酸化リン存在下乾燥したところ、表題化合物90mg(76.5%収率)を得た(ジアステレオマー比:約1:1)。物性値を以下に示す。

【O 1 1 2】<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 值: 1.40-2.50(12H, m), 3.27(2H, m), 4.30(2H, m), 5.20(1H, m), 5.42(1H, bs), 7.52(3H, m), 7.84(2H, m), 7.98(1H, m), 8.12(1H, m), 12.70(1H, bs).

FAB-MS : 計算値M<sup>+</sup>+1 667, 665, 663 ; 実測値667, 665, 663.

### 【0113】实施例3

2, 6-ジクロロ安息香酸4-{2(S)-カルボキシ-2-[ (5-メトキシベンゾ[1, 3] ジオキソロール-4-カルボニル)-アミノ]-エチル}-シクロヘ



【0119】 (1)

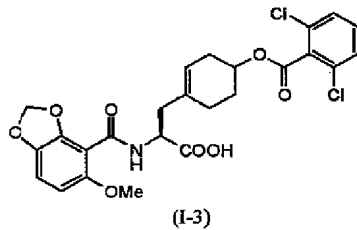
3-(4-アミノシクロヘキス-1-エニル)-2  
(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸メチル エステル (II-2)

実施例 1 (1) で得た 2 (S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシシクロヘキス-1-エニル)-プロピオン酸メチル エステル (II-

キス-3-エニル エステル (I-3) の製造

【 0 1 1 4 】

【化16】



【0115】実施例1（4）と同様にして表題化合物を合成した。物性値を以下に示す。

ジアステレオマーA:  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.70-2.60(8H, m), 3.67(3H, s), 4.46(1H, m), 5.20(1H, m), 5.44(1H, bs), 5.98(2H, s), 6.40(1H, d, J=8.6), 6.87(1H, d, J=8.6), 7.52(3H, m), 8.28(1H, d, J=7.6), 12.61(1H, bs).

FAB-MS : 計算値 $M^+ + 1$  538, 536 ; 実測値538, 536.

【O 1 1 6】ジアステレオマーB：  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  値：1.70–2.60(8H, m), 3.77(3H, s), 4.60(1H, m),  
 5.28(1H, m), 5.49(1H, bs), 6.05(2H, d,  $J=3.3$ ), 6.5  
 1(1H, d,  $J=8.6$ ), 6.95(1H, d,  $J=8.6$ ), 7.64(3H, m),  
 8.34(1H, d,  $J=7.9$ ), 12.70(1H, bs).

FAB-MS : 計算値 $M^+ + 1$  538, 536 ; 実測値538, 536.

【0117】 实施例4

(2(S)-2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-3-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-シクロヘキス-1-エニル]プロイオン酸(I-4)の製造

【 0 1 1 8 】

【化17】

1) 7.21 mg (2.41 mmol) の無水塩化メチレン 6.0 ml 溶液に 25℃で、ピリジン 41.9 mg (5.30 mmol) と塩化メタンスルホニル 41.9 mg (3.61 mmol) を加え 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、水、1 重量% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮したところ、2 (S)

tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メタンスルホニルオキシシクロヘキス-1-エニル)-プロピオン酸メチル エステルが得られた。これをジメチルホルムアミド10mlに溶解後、アジ化ナトリウム470mg(7.23mmol)を加え65℃で30時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、水、1重量%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮したところ、3-(4-アジドシクロヘキス-1-エニル)-2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸メチルエステルが得られた。これをテトラヒドロフラン10mlに溶解後、トリフェニルフォスフィン1.04g(4.00mmol)と水72mg(4.00mmol)を加え25℃で12時間撹拌した。次にアンモニア水2mlを加え25℃で1時間撹拌後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム-メタノール=重量比10:1→3:1)で精製したところ、3-(4-アミノシクロヘキス-1-エニル)-2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸メチル エステル(II-2)434mg(60.3%収率)が得られた。物性値を以下に示す。

【0120】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ値: 1.43(9H, s), 1.75-2.56(10H, m), 2.98(1H, m), 3.73(3H, s), 4.40(1H, m), 4.93(1H, m), 5.40(1H, bs)。

【0121】(2)

2(S)-アミノ-3-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-シクロヘキス-1-エニル]-プロピオン酸メチル エステル トリフルオロ酢酸塩(III-3)

上記(1)で得た3-(4-アミノシクロヘキス-1-エニル)-2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸メチル エステル(II-2)215mg(0.72mmol)の無水塩化メチレン3.0ml溶液に25℃で、トリエチルアミン162mg(1.6mmol)および塩化2,6-ジクロロベンゾイル241mg(1.15mmol)を加えた。25℃で3時間撹拌後、1重量%炭酸水素ナトリウム水溶液5mlを加え1時間撹拌し過剰の酸塩化物を分解した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮したところ、2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-シクロヘキス-1-エニル]-プロピオン酸メチル エステルが得られた(物性値FAB-MS: 計算値M<sup>+</sup>+1 473, 471; 実測値473, 471)。

【0122】これをクロロホルム2.6mlに溶解後0℃で、トリフルオロ酢酸1.8mlを加え25℃で40分間撹拌した。反応後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をキシ

レン6mlで希釈後、減圧下濃縮した。この操作を残渣からトリフルオロ酢酸臭がなくなるまで繰り返す。2(S)-アミノ-3-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-シクロヘキス-1-エニル]-プロピオン酸メチル エステル トリフルオロ酢酸塩(II-3)240mg(100%)を得た。物性値を以下に示す。

FAB-MS: 計算値M<sup>+</sup>+1 373, 371; 実測値373, 371。

【0123】(3)

2(S)-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-3-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-シクロヘキス-1-エニル]-プロピオン酸(I-4)]

上記(2)で得た化合物(III-3)を用い、実施例1(4)と同様にして表題化合物を合成した(ジアステレオマー比: 約1:1)。物性値を以下に示す。

【0124】<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ値: 1.40-2.56(8H, m), 3.94(1H, m), 4.58(1H, m), 5.45(1H, bs), 7.45(6H, m), 8.55(1H, m), 8.90(1H, m), 12.40(1H, m)。

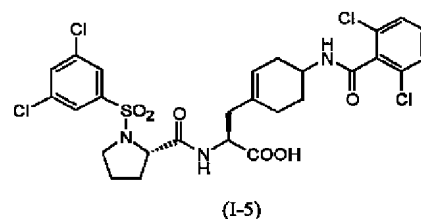
FAB-MS: 計算値M<sup>+</sup>+1 533, 531, 529; 実測値533, 531, 529。

【0125】実施例5

2(S)-{[1-(3,5-ジクロロベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2(S)-カルボニル]-アミノ}-3-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-シクロヘキス-1-エニル]-プロピオン酸(I-5)の製造

【0126】

【化18】



【0127】実施例4(2)で得た化合物(III-3)を用い、実施例2と同様にして表題化合物を合成した。物性値を以下に示す。

ジアステレオマーA: <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ値: 1.40-2.60(12H, m), 3.30(2H, m), 3.95(1H, m), 4.28(1H, m), 4.35(1H, m), 5.45(1H, bs), 7.40(3H, m), 7.83(1H, d, J=1.7), 8.00(1H, t, J=1.7), 8.14(1H, d, J=7.9), 8.49(1H, d, J=7.9), 12.68(1H, bs)。

FAB-MS: 計算値M<sup>+</sup>+1 666, 664, 662; 実測値666, 664, 662。

【0128】ジアステレオマーB: <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ値: 1.40-2.60(12H, m), 3.30(2H, m), 3.90(1H, m), 4.30(1H, t, J=4.3), 4.38(1H, m), 5.44(1H, bs), 7.42(3H, m), 7.84(1H, d, J=1.7), 8.00(1H, t, J=1.7), 8.10(1H, d, J=8.3), 8.50(1H, d, J=7.9), 12.62(1H,

bs).

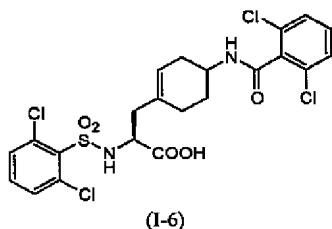
FAB-MS: 計算値 $M^+$ +1 666, 664, 662; 実測値666, 664, 662.

【0129】実施例6

2(S)-(2,6-ジクロロベンズルアミノ)-3-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-シクロヘキス-1-エニル]-プロピオン酸 (I-6) の製造

【0130】

【化19】



【0131】実施例4(2)で得た化合物(III-3)を用い、実施例1(4)と同様にして表題化合物を合成した。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.40-2.60(8H, m), 3.92(1H, m), 4.60(1H, m), 5.45(1H, bs), 7.50(6H, m), 8.55(1H, m), 8.90(1H, m), 12.61(1H, m).

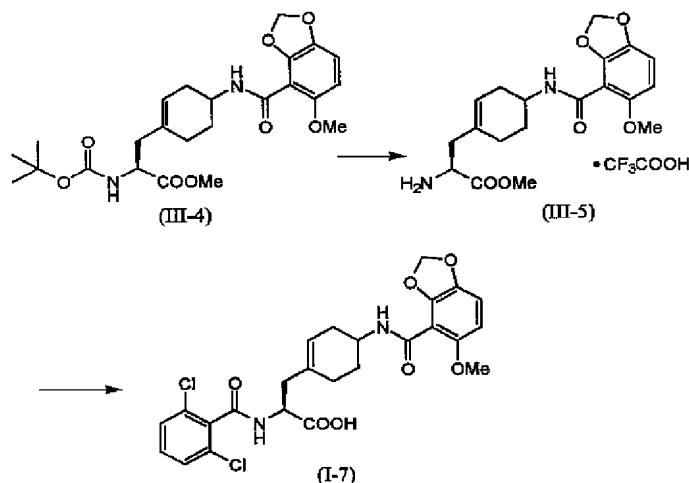
FAB-MS: 計算値 $M^+$ +1 567, 565; 実測値567, 565.

【0132】実施例7

2(S)-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-3-[4-[(5-メトキシベンゾ[1,3]ジオキサロール-4-カルボニル)-アミノ]-シクロヘキス-1-エニル]-プロピオン酸 (I-7) の製造

【0133】

【化20】



【0134】(1)

2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-[(5-メトキシベンゾ[1,3]ジオキサロール-4-カルボニル)-アミノ]-シクロヘキス-1-エニル]-プロピオン酸メチル エステル (III-4) 5-メトキシベンゾ[1,3]ジオキサロール-4-カルボン酸260mg (1.33mmol) の無水塩化メチレン3.0ml 溶液に25℃で、塩化オキザリル262mg (2.06mmol) およびジメチルホルムアミド(1滴)を加えた。25℃で3時間攪拌後、減圧下、反応混合物を濃縮乾固した。残渣を無水塩化メチレン2.0mlに溶解後、攪拌した。これに実施例4(1)で得た3-(4-アミノシクロヘキス-1-エニル)-2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸メチル エステル (II-2) 220mg (0.74mmol) およびトリエチルアミン186mg (1.84mmol) の混合無水塩化メチレン1.0ml 溶液を加えた。25℃で13時間攪拌後、1重量%炭酸水素ナ

トリウム水溶液5mlを加え1時間攪拌し過剰の酸塩化物物を分解した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン=重量比1:1)で精製したところ、2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-[(5-メトキシベンゾ[1,3]ジオキサロール-4-カルボニル)-アミノ]-シクロヘキス-1-エニル]-プロピオン酸メチル エステル (III-4) 303mg (86.2%収率) が得られた(ジアステレオマー比: 約1:1)。物性値を以下に示す。

【0135】 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.34(4.5H, s), 1.37(4.5H, s), 1.40-2.35(6H, m), 3.59(1.5H, s), 3.60(1.5H, s), 3.68(3H, s), 3.85(1H, m), 4.12(1H, m), 5.35(1H, bs), 6.40(1H, m), 6.82(1H, m), 7.12(1H, m), 8.03(1H, m).

FAB-MS: 計算値 $M^+ + 1$  477; 実測値477.

融点: 90-93°C.

【0136】(2)

2(S)-アミノ-3-{4-[(5-メトキシベンゾ[1,3]ジオキサロール-4-カルボニル)-アミノ]-シクロヘキス-1-エニル}-プロピオン酸メチル エステル トリフルオロ酢酸塩 (III-5)

上記(1)で得た2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-{4-[(5-メトキシベンゾ[1,3]ジオキサロール-4-カルボニル)-アミノ]-シクロヘキス-1-エニル}-プロピオン酸メチル エステル (III-4) 234mg (0.49mmol) のクロロホルム溶液2.4mlに0°Cで、トリフルオロ酢酸 1.6mlを加え1時間撹拌した。反応後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をキシレン6mlで希釈後、減圧下濃縮した。この操作を残渣からトリフルオロ酢酸臭がしなくなるまで繰り返し行い、2(S)-アミノ-3-{4-[(5-メトキシベンゾ[1,3]ジオキサロール-4-カルボニル)-アミノ]-シクロヘキス-1-エニル}-プロピオン酸メチル エステル トリフルオロ酢酸塩 (III-5) 252mg (100%)を得た。物性値を以下に示す。

FAB-MS: 計算値 $M^+ + 1$  377; 実測値377.

【0137】(3)

2(S)-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-3-{4-[(5-メトキシベンゾ[1,3]ジオキサロール-4-カルボニル)-アミノ]-シクロヘキス-1-エニル}-プロピオン酸 (I-7)

上記(2)で得た化合物(III-5)を用い、実施例1(4)と同様にして表題化合物を合成した。物性値を以下に示す。

【0138】 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.47(1H, m), 1.70-2.52(7H, m), 3.69(3H, s), 3.88(1H, m), 4.57(1H, m), 5.43(1H, bs), 5.97(2H, s), 6.41(1H, d,  $J=8.6$ ), 6.84(1H, m), 7.46(3H, m), 8.07(1H, m), 8.90(1H,

m), 12.61(1H, bs).

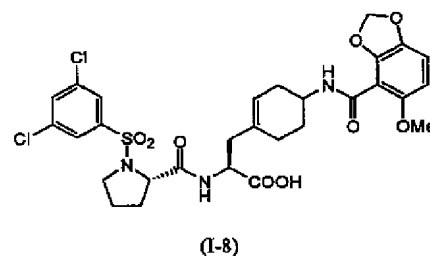
FAB-MS: 計算値 $M^+ + 1$  537, 535, 533; 実測値537, 535, .

【0139】実施例8

2(S)-{[1-(3,5-ジクロロベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2(S)-カルボニル]-アミノ}-3-{4-[(5-メトキシベンゾ[1,3]ジオキサロール-4-カルボニル)-アミノ]-シクロヘキス-1-エニル}-プロピオン酸 (I-8) の製造

【0140】

【化21】



【0141】実施例7(2)で得た化合物(III-5)を用い、実施例2と同様にして表題化合物を合成した。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.40-2.50(12H, m), 3.15-3.45(2H, m), 3.676(1.5H, s), 3.681(1.5H, s), 3.84(1H, m), 4.32(2H, m), 5.42(1H, bs), 5.96(2H, s), 6.40(1H, m), 6.82(1H, d,  $J=8.6$ ), 7.84(2H, m), 8.03(3H, m), 12.65(1H, bs).

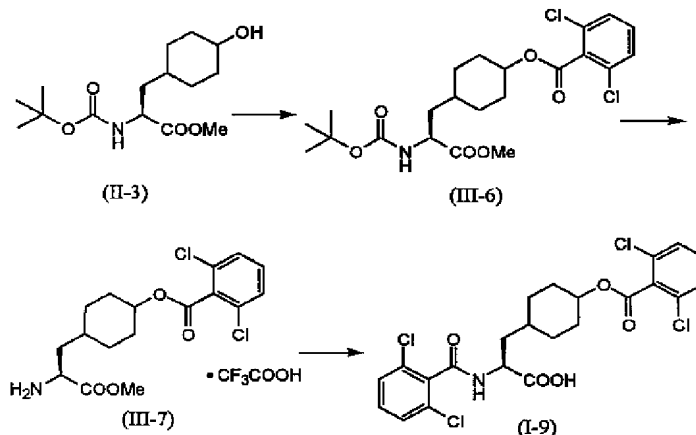
FAB-MS: 計算値 $M^+ + 1$  670, 668, 666; 実測値670, 668, 666.

【0142】実施例9

2,6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-カルボキシ-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)エチル]-シクロヘキシル エステル (I-9) の製造

【0143】

【化22】



【0144】(1)

2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-

(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-プロピオン酸メチル エステル (II-3)

実施例1(1)で得た2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル-1-エニル)-プロピオン酸メチル エステル(II-1) 420mg (1.40mmol) および5重量%パラジウム-カーボン80mgのメタノール12mlに0.3MPaの水素をかけ20時間攪拌した。混合物を酢酸エチル200mlで希釈後、触媒をセライト濾過して得られた濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン=重量比2:1)で精製したところ、2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-プロピオン酸メチル エステル(II-3) 420mg (100%収率) が得られた(ジアステレオマー比: 約3:2)。物性値を以下に示す。

【0145】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ値: 0.87-2.10(20H, m), 3.52(0.6H, m), 1.45(3H, s), 3.96(0.4H, m), 4.32(1H, m), 4.90(1H, m)。

FAB-MS: 計算値M<sup>+</sup>+1 302; 実測値302。

【0146】(2)

2, 6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニルエチル]-シクロヘキシル エステル(III-6)

上記(1)で得た2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-プロピオン酸メチル エステル(II-3) 179mg

(0.594mmol)の無水ピリジン0.4ml溶液に25℃で、塩化2, 6-ジクロロベンゾイル187mg (0.891mmol)を加え、90℃で90分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し酢酸エチルで希釈後、1重量%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル展開溶媒: 酢酸エチル-クロロホルム-ヘキサン=重量比1:3:2)で精製したところ、2, 6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニルエチル]-シクロヘキシル エステル(III-6) 257mg (91.2%収率) が得られた(ジアステレオマー比: 約3:2)。物性値を以下に示す。

【0147】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ値: 1.00-2.27(20H, m), 3.72(1.2H, s), 3.74(1.8H, s), 4.32(1H, m), 4.95(1.6H, m), 5.36(0.4H, m), 7.28(3H, m)。

FAB-MS: 計算値M<sup>+</sup>+1 476, 474; 実測値476, 474。

【0148】(3)

2, 6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル]-シクロヘキシル エステルトリフルオロ酢酸塩(III-7)

上記(2)で得た2, 6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニルエチル]-シクロヘキシル エステル

(III-6) 250mg (0.527mmol)のクロロホルム溶液1.8mlに0℃で、トリフルオロ酢酸1.5mlを加え40分間攪拌した。反応後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をキシレン6mlで希釈後、減圧下濃縮した。この操作を残渣からトリフルオロ酢酸臭がしなくなるまで繰り返し行い、2, 6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル]-シクロヘキシル エステルトリフルオロ酢酸塩(III-7) 260mg (100%)を得た。物性値を以下に示す。

FAB-MS: 計算値M<sup>+</sup>+1 376, 374; 実測値376, 374。

【0149】(4)

2, 6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-カルボキシ-2-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ)エチル]-シクロヘキシル エステル(I-9)

(工程1)上記(3)で製造した2, 6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル]-シクロヘキシル エステルトリフルオロ酢酸塩(III-7) 260mg (0.527mmol)の無水塩化メチレン5.0ml溶液に25℃で、トリエチルアミン212mg (2.10mmol)および塩化2, 6-ジクロロベンゾイル220mg (1.05mmol)を加えた。室温で1時間攪拌後、1重量%炭酸水素ナトリウム水溶液5mlを加え1時間攪拌し過剰の酸塩化物を分解した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン=重量比2:3)で精製したところ、2, 6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ)-2-メトキシカルボニルエチル]-シクロヘキシル エステル 250mg (86.8%収率) が得られた(ジアステレオマー比: 約3:2)。物性値を以下に示す。

【0150】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ値: 1.00-2.30(11H, m), 3.72(1.2H, s), 3.80(1.8H, s), 5.00(1.6H, m), 5.37(0.4H, m), 6.22(1H, bd, J=8.6), 7.30(6H, m)。

FAB-MS: 計算値M<sup>+</sup>+1 550, 548, 546; 実測値550, 548, 546。

【0151】(工程2) 2, 6-ジクロロ安息香酸4-[2(S)-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ)-2-メトキシカルボニルエチル]-シクロヘキシル エステル116mg (0.212mmol)のテトラヒドロフラン溶液1.5mlに1モル/リットル濃度の水酸化リチウム水溶液1.5mlを加え、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、水15mlで希釈し、攪拌しながら1モル/リットル濃度の塩酸をpHが2になるまで加えた。生成した白色固体を濾取し、水で洗浄後真空下五酸化リン存在下乾燥したところ、表題化合物95mg

(84.0%収率)を得た(ジアステレオマー比:約3:2)。物性値を以下に示す。

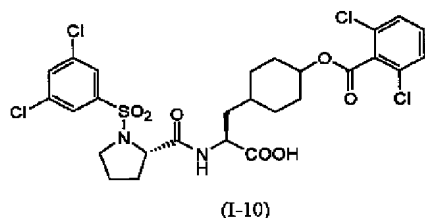
【0152】<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ値: 1.00-2.18(11H, m), 4.45(1H, m), 4.91(0.6H, m), 5.23(0.4H, bs), 7.30-7.68(6H, m), 8.97(1H, d, J=8.3), 12.57(1H, bs). FAB-MS: 計算値M<sup>+</sup>+1 536, 534, 532; 実測値536, 534, 532.

#### 【0153】実施例10

2,6-ジクロロ安息香酸4-(2(S)-カルボキシ-2-[[1-(3,5-ジクロロベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2(S)-カルボニル]-アミノ]-エチル)-シクロヘキシル エステル (I-10) の製造

【0154】

【化23】



【0155】実施例9(3)で得た化合物(III-7)を用い、実施例2と同様にして表題化合物を合成した(ジアステレオマー比:約3:2)。物性値を以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ値: 0.95-2.10(18H, m), 3.10-3.50(2H, m), 4.27(2H, m), 4.87(0.6H, m), 5.22(0.4H, m), 7.54(3H, m), 7.83(2H, m), 7.98(1H, m), 8.31(1H, m), 12.62(1H, bs).

FAB-MS: 計算値M<sup>+</sup>+1 667, 665, 663; 実測値667, 665, 663.

【0156】試験例1 VLA-4/VCAM-1 接着阻害試験

ヒトVCAM-1遺伝子をトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO細胞)と、VLA-4を発現するヒト前骨髄球様細胞株HL-60細胞間の接着に対する本発明のシクロヘキサン誘導体Iの阻害活性を下記の方法を用いて評価した。

【0157】上記のVCAM-1発現CHO細胞を96穴培養プレートに1穴あたり7×10<sup>3</sup>個添加し、コンプレントな状態になるまで10重量%ウシ胎児血清(FCS)含Ham's F-12培地で3日間培養する。HL-60細胞を0.4重量%ウシ血清アルブミン(BSA)含ハanks液に再浮遊し、5μMの2',7'-ビス(カルボキシエチル)-5(6)-カルボキシフルオレセインペンタアセトキシメチルエステル(BCECF-AM)を添加してラベルする。FCS不含RPM11640培地で4×10<sup>6</sup>個/mlに再浮遊したBCECFラベルHL-60細胞懸濁液180μlに、種々の濃度の試験物質溶液を20μlずつ添加して37℃で15分間前処置する。

【0158】そして、前処置したHL-60細胞を、VCAM-1発現CHO細胞を培養した96穴プレートに1穴あたり2×10<sup>5</sup>個重層して、37℃で5分間接着させる。その後プレートを0.4重量%BSAハanks液で満たし、プレートシーラーでカバーしてプレートを逆さにして、更に15分間培養する。洗浄後、1重量%NP-40含PBSを添加して細胞を破壊し、得られた上清の蛍光強度をcytoFluor 2300蛍光測定システム(ミリポア製)で測定する。

【0159】またブランクとして、1重量%NP-40含PBSの蛍光強度、更にスタンダードとして、蛍光標識HL-60浮遊液を2×10<sup>5</sup>、10<sup>5</sup>、1×10<sup>4</sup>、10個/mlとなるように1重量%NP-40含PBSに添加、細胞破壊を行い、得られた上清の蛍光強度を測定する。

【0160】試験結果は、スタンダードの測定から作成される検量線により、コントロールおよび試験物質添加によるVCAM-1発現CHO細胞に接着した細胞数を測定し、次式により細胞接着抑制率(%)を算出する。細胞接着抑制率(%)=100×[1-(試験物質添加群の接着細胞数/コントロール群の接着細胞数)]  
本試験により得られた本発明のシクロヘキサン誘導体Iの50%阻害濃度を表12に示す。

【0161】

【表12】

表12

シクロヘキサン誘導体I	50%阻害濃度(μM)
実施例1[化合物(I-1)]	3.0
実施例2[化合物(I-2)]	<0.02

【0162】

【発明の効果】本発明のシクロヘキサン誘導体Iは、優れたVLA-4アンタゴニスト作用を示し、白血球の接着および浸潤により惹起される疾患またはVLA-4依

存性接着過程がある役割を果たす疾患などのVLA-4を介する疾患の治療または予防用医薬として有用である。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	キーワード (参考)	
A 6 1 K	31/4025	A 6 1 K	31/4025	4 C 0 8 6
	31/426		31/426	4 C 2 0 6
	31/4409		31/4409	4 H 0 0 6
	31/4439		31/4439	4 H 0 4 5
	38/00	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00		43/00	
	43/00	C 0 7 C	229/14	
C 0 7 C	229/14		271/22	
	271/22		311/19	
	311/19	C 0 7 D	207/16	
C 0 7 D	207/16		213/79	
	213/79		277/06	
	277/06		317/68	
	317/68		401/12	
	401/12		405/12	
	405/12		417/12	
	417/12	C 0 7 K	5/06	
C 0 7 K	5/06	A 6 1 K	37/02	
(72)発明者	原田 達広	F ターム (参考)	4C033 AB04 AB06 AB17 AB20	
	京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14番地		4C055 AA01 BA01 CA03 CA39 DB11	
	科研製薬株式会社総合研究所内		4C063 AA01 BB07 BB09 CC12 CC62	
(72)発明者	奥田 敏明		CC81 DD03 DD12 EE01	
	京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14番地		4C069 AA18 AA23 BC18 BD06	
	科研製薬株式会社総合研究所内		4C084 AA02 AA03 AA06 BA01 BA14	
(72)発明者	松村 謙		NA14 ZB112 ZC412	
	京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14番地		4C086 AA01 AA02 AA03 BA13 BC07	
	科研製薬株式会社総合研究所内		BC17 BC82 MA01 MA04 NA14	
			ZA45 ZA81 ZA96 ZB08 ZB11	
			ZB13 ZB26 ZC35 ZC41	
			4C206 AA01 AA02 AA03 GA37 MA01	
			MA04 NA14 ZB11 ZC41	
			4H006 AA01 AA03 AB22 AB23 BJ20	
			BJ50 BM30 BM72 BS10 BT12	
			BT32	
			4H045 AA10 AA30 BA11 EA20 FA40	
			HA02	